

# 生物系の数理科学 第11回

山口 諒

## 1 発癌プロセス（マルコフ過程、モラン過程と固定確率）

### 1.1 がん進化としての発癌プロセス

がんは単に細胞が暴走的に増殖する現象ではなく、細胞集団レベルで見ると**進化**の仕組みとよく似た動態を示す。具体的には、突然変異によって有利な性質（例えば増殖能の上昇）を獲得した細胞が、周囲の正常細胞や他の変異細胞を押しつけて増殖していく過程と捉えることができる。

- **突然変異**：DNA 修復機構のエラー、外部からの物理・化学的要因などにより、細胞の遺伝情報が変化する。
- **選択と浮動**：有利な変異を持つ細胞は増殖や生存においてアドバンテージがあり、集団内頻度を高めやすい。一方でランダム性（浮動）も作用する。

こうした「突然変異と選択」が繰り返される結果、最終的には無制限に増殖しやすい細胞系譜が選ばれ、がんとして顕在化すると考えられる。

### 1.2 マルコフ過程としての発癌

細胞数が巨大でありながら、各細胞系譜が離散的な状態遷移を繰り返すという観点で、発癌プロセスは**マルコフ過程**として表すことが可能になる。マルコフ過程では、

$$P(\text{将来の状態} \mid \text{現在の状態, 過去の状態}) = P(\text{将来の状態} \mid \text{現在の状態})$$

という「マルコフ性」が仮定される。すなわち、系の未来は現在の状態のみに依存し、過去の履歴は直接関与しない。発癌では、以下のような段階を想定することが多い。

1. 正常細胞の集合から、ある確率で「前がん細胞状態」へ変化する。
2. さらなる突然変異を経て、悪性細胞に近い段階へ状態遷移する。
3. 最終的に「がん細胞（悪性化）」が一定以上の割合を占めるに至る。

### 1.3 有限集団モデル：モラン過程

実際の細胞集団は有限であり、新たな変異細胞が生まれても、系全体の細胞数には上限がある。こうした状況を簡単に表す確率モデルとして**モラン過程** (Moran process) が知られている。集団サイズを  $N$  とすると、ある種（型）A の個体数を  $i$ 、別種（型）B の個体数を  $N - i$  とする。各時間ステップごとに、

- 集団から1つの個体が**出生**して +1、
- 集団から1つの個体が**死亡**して -1

というペアで置き換わる。全体個体数は常に  $N$  に保たれたまま、 $A$  が増えたり減ったりする仕組みである。

### 1.3.1 遷移確率と優位性

$A$  個体の適応度を  $r$ 、 $B$  個体の適応度を 1 (基準値) などとおくと、 $A$  の出生 (増殖) 率が相対的に大きいほど  $i \rightarrow i+1$  への遷移が起こりやすくなる。一方、 $A$  の適応度が小さければ  $B$  の増殖が優位になり、 $A$  は減少方向 ( $i \rightarrow i-1$ ) に傾きやすい。

### 1.3.2 吸収状態と固定確率

$A$  が 0 になった状態 ( $i=0$ ) は「 $A$  が絶滅した状態」、逆に  $i=N$  は「 $A$  が全集団を占めた状態 (固定)」である。いったんこれらに到達すると、そこから抜け出すことはない (吸収状態)。このとき、 $A$  が固定される確率を「固定確率」と呼び、適応度  $r > 1$  の有利な変異であってもその固定が**必ず**起こるわけではない。確率モデルでは、ランダム性 (浮動) による**絶滅リスク**が常につきまとう。モラン過程における固定確率は、 $r \neq 1$  の場合に有名な結果

$$p_{\text{fix}} = \frac{1 - \left(\frac{1}{r}\right)^i}{1 - \left(\frac{1}{r}\right)^N}$$

などの形で求められる ( $i$  は初期の  $A$  個体数、 $N$  は集団サイズ)。特に  $i=1$  (変異が1個体で発生) のときは

$$p_{\text{fix}} = \frac{1 - \frac{1}{r}}{1 - \left(\frac{1}{r}\right)^N}$$

となる。この式は  $r > 1$  (有利) でも 1 より小さい値をとり、絶滅に至る可能性が残ることを示している。

### 1.3.3 三項間漸化式の導出

状態  $i$  から最終的に吸収状態 (0 または  $N$ ) に到達する確率を

$$V(i)$$

とおく。次の一步でどこへ遷移するかによって場合分けすると、

$$\begin{aligned} V(i) &= (i \rightarrow i+1) V(i+1) + (i \rightarrow i-1) V(i-1) + (i \rightarrow i) V(i) \\ &= p_i V(i+1) + q_i V(i-1) + (1 - p_i - q_i) V(i), \quad i = 1, 2, \dots, N-1. \end{aligned}$$

ここで両辺から  $(1 - p_i - q_i) V(i)$  を引くと、

$$\begin{aligned} V(i) - (1 - p_i - q_i) V(i) &= p_i V(i+1) + q_i V(i-1), \\ (p_i + q_i) V(i) &= p_i V(i+1) + q_i V(i-1). \end{aligned}$$

さらに  $(p_i + q_i)$  で割り、左辺を右辺へ移項すると、

$$p_i V(i+1) - (p_i + q_i) V(i) + q_i V(i-1) = 0.$$

これがいわゆる「三項間漸化式 (tridiagonal recurrence)」である。

また、上式を差分形に書き換えると、

$$p_i[V(i+1) - V(i)] = q_i[V(i) - V(i-1)], \quad i = 1, 2, \dots, N-1,$$

となり、以降はこの形から解を構成するのが一般的である。

#### 1.3.4 三項間漸化式による固定確率の導出

状態  $i$  から最終的に吸収状態に達する確率を  $V(i)$  とおくと、

$$V(i) = p_i V(i+1) + q_i V(i-1) + (1 - p_i - q_i) V(i), \quad i = 1, 2, \dots, N-1.$$

両辺から  $(1 - p_i - q_i)V(i)$  を移項して整理すると、

$$p_i[V(i+1) - V(i)] = q_i[V(i) - V(i-1)].$$

ここで差分を

$$\Delta_i = V(i+1) - V(i)$$

とおくと、

$$p_i \Delta_i = q_i \Delta_{i-1} \implies \Delta_i = \frac{q_i}{p_i} \Delta_{i-1} = \prod_{j=1}^i \frac{q_j}{p_j} \Delta_0,$$

ただし  $\Delta_0 = V(1) - V(0) = V(1)$  なので

$$\Delta_i = V(1) \prod_{j=1}^i \frac{q_j}{p_j}.$$

よって

$$V(i) = V(0) + \sum_{k=0}^{i-1} \Delta_k = \sum_{k=0}^{i-1} V(1) \prod_{j=1}^k \frac{q_j}{p_j} = V(1) \left[ 1 + \sum_{k=1}^{i-1} \prod_{j=1}^k \frac{q_j}{p_j} \right].$$

境界条件  $V(0) = 0, V(N) = 1$  を用いて  $i = N$  を代入すると

$$1 = V(N) = V(1) \left[ 1 + \sum_{k=1}^{N-1} \prod_{j=1}^k \frac{q_j}{p_j} \right],$$

従って

$$V(1) = \frac{1}{1 + \sum_{k=1}^{N-1} \prod_{j=1}^k \frac{q_j}{p_j}},$$

最終的に

$$V(i) = \frac{1 + \sum_{k=1}^{i-1} \prod_{j=1}^k \frac{q_j}{p_j}}{1 + \sum_{k=1}^{N-1} \prod_{j=1}^k \frac{q_j}{p_j}}, \quad i = 1, 2, \dots, N-1.$$

特にモラン過程では  $\frac{q_j}{p_j} = r^{-1}$  が一定なので、

$$V(i) = \frac{1 + \sum_{k=1}^{i-1} r^{-k}}{1 + \sum_{k=1}^{N-1} r^{-k}} = \frac{1 - r^{-i}}{1 - r^{-N}}.$$

## 2 腫瘍–免疫相互作用モデルと局所安定性解析

腫瘍細胞数  $T(t)$ 、免疫細胞数  $E(t)$  を状態変数とし、以下の簡易反応モデルを仮定する：

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = r T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - p T E, \\ \frac{dE}{dt} = s T - d E, \end{cases} \quad (1)$$

ここで

$$r > 0, K > 0, p > 0, s > 0, d > 0$$

はそれぞれ腫瘍増殖率、環境収容力、免疫による腫瘍死滅率、免疫刺激率、免疫死滅率を表す。

### 2.1 平衡点の計算

(1) の平衡点  $(T^*, E^*)$  は  $\frac{dT}{dt} = 0$ ,  $\frac{dE}{dt} = 0$  を満たす。

#### 2.1.1 自明平衡

$$(T^*, E^*) = (0, 0).$$

#### 2.1.2 共存平衡

$$s T^* - d E^* = 0 \implies E^* = \frac{s}{d} T^*, \quad (2)$$

$$r T^* \left(1 - \frac{T^*}{K}\right) - p T^* E^* = 0 \implies r \left(1 - \frac{T^*}{K}\right) = p \frac{s}{d} T^*. \quad (3)$$

整理すると

$$\begin{aligned} \frac{r}{T^*} &= \frac{r}{K} + \frac{p s}{d} \implies T^* = \frac{r K d}{r d + p s K}, \\ E^* &= \frac{s}{d} T^* = \frac{r K s}{r d + p s K}. \end{aligned}$$

### 2.2 線形化とヤコビアン

平衡点付近の振る舞いを調べるため、ヤコビアン行列を導出する。

$$f(T, E) = r T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - p T E, \quad g(T, E) = s T - d E.$$

偏微分を計算して

$$J(T, E) = \begin{pmatrix} f_T & f_E \\ g_T & g_E \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r(1 - 2T/K) - pE & -pT \\ s & -d \end{pmatrix}.$$

これを平衡点  $(T^*, E^*)$  において

$$A = r \left(1 - \frac{2T^*}{K}\right) - p E^*, \quad B = -p T^*, \quad C = s, \quad D = -d$$

とおく。

## 2.3 固有値による判別

平衡点  $(T^*, E^*)$  周りのヤコビアンの特レース  $\tau$  と行列式  $\Delta$  は

$$\tau = A + D = -d \left( 1 + \frac{r^2}{rd + psK} \right), \quad \Delta = AD - BC = rd.$$

特性方程式は

$$\lambda^2 - \tau\lambda + \Delta = 0$$

であり、判別式は

$$D_{\text{disc}} = \tau^2 - 4\Delta = d^2 \left( 1 + \frac{r^2}{rd + psK} \right)^2 - 4rd.$$

したがって、系の局所安定性は

$$1 + \frac{r^2}{rd + psK} \gtrless 2\sqrt{\frac{r}{d}}$$

の大小関係で判定できる：

$$\begin{cases} 1 + \frac{r^2}{rd + psK} > 2\sqrt{\frac{r}{d}}, & \text{安定ノード (単調収束),} \\ 1 + \frac{r^2}{rd + psK} < 2\sqrt{\frac{r}{d}}, & \text{安定フォーカス (振動的収束).} \end{cases}$$

### 2.3.1 生物学的解釈

**安定ノード (単調収束) の場合**

$$1 + \frac{r^2}{rd + psK} > 2\sqrt{\frac{r}{d}} \implies \frac{r^2}{rd + psK} > 2\sqrt{\frac{r}{d}} - 1.$$

- 腫瘍の増殖圧力  $r^2$  が、「免疫細胞死滅+飽和効果」  $rd + psK$  による除去能を十分に上回っている領域。
- 免疫フィードバックが相対的に弱いため、免疫-腫瘍間のフィードバックが緩やか。振動が減衰しやすく、腫瘍・免疫数ともに単調に平衡値へ収束する。
- 実験的には、低い免疫誘導率  $s$  や低い殺傷効率  $p$ 、あるいは腫瘍細胞の高い増殖率  $r$  が観測される系で現れるダイナミクスである。

**安定フォーカス (振動的収束) の場合**

$$1 + \frac{r^2}{rd + psK} < 2\sqrt{\frac{r}{d}} \implies \frac{r^2}{rd + psK} < 2\sqrt{\frac{r}{d}} - 1.$$

- 増殖圧力  $r^2$  に対して除去能  $rd + psK$  が高く、免疫-腫瘍間のフィードバックが適度に強い状態。
- 一度過剰に免疫が立ち上がると腫瘍が抑制され、その後免疫細胞数も減少することで、次の腫瘍増殖を許すという振動的ダイナミクスが現れる。
- 免疫誘導率  $s$  や殺傷効率  $p$ 、および宿主収容力  $K$  が中程度の値をとる実験系で観察される。